Ueber die
diuretische Verwendung des Coffeins
in der praktischen Medicin.

INAUGURAL-DISSERTATION

der medicinischen Facultät

der

KAISER WILHELMS-UNIVERSITÄT STRASSBURG

zur Erlangung der Doctorwürde

vorgelegt von

HERMANN BRONNER

approb. Arzt

aus Bradford.

STRASSBURG

Universitäts-Buchdruckerei v. J. H. Ed. Heitz (Heitz & Mündel)

Schlauchgasse, 5.

—

1886.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Facultät der Universität Strassburg.

Referent: **Prof. Dr. Kussmaul.**

In kleinen Gaben ist das Coffein seit den Empfehlungen von Hannon (1850) schon seit längerer Zeit gegen Migräne im Gebrauch. Auf der hiesigen Klinik und in seiner Privatpraxis pflegte es seit Jahren Herr Professor Kussmaul in 1—3 Dosen von 0,1, im Laufe des Morgens verabreicht, zu verordnen und hat bei Migräne und Cephalea überhaupt gute Erfolge damit erzielt, falls es sich um Anaemie des Gehirns handelte; in den Fällen hingegen, wo Plethora oder Congestionen nach dem Kopfe im Spiele waren, steigerte das Mittel stets die Beschwerden. Wirksam erwies es sich auch bei Erbrechen, welches durch Anaemie des Gehirns bedingt war, mitunter auch bei Kopfschmerzen, die im Verlaufe von Morbus Brightii auftraten.

In neuster Zeit hat das Coffein auch als Herzmittel und Diureticum eine verbreitete therapeutische Verwerthung gefunden.

Die ersten Angaben über eine diesbezügliche Anwendung stammen aus der Klinik von Botkin in Petersburg. Koschlakoff[1] führt einen Fall von Ne-

[1] Beobachtungen über die Wirkung des citronensauren Coffeins. Virch. Arch. 1864. Bd. XXX. p. 436.

phritis parenchymatosa mit consecutiver Herzhypertrophie und Compensationsstörungen an, wo zweistündliche Gaben von $^1/_4$ Gran, also im Tage höchstens 0,18 Gramm, von gutem Erfolg waren. Die Urinmenge stieg von 550 auf 1380 Cc. als Maximum; die Herzthätigkeit wurde eine regelmässigere; die Oedeme nahmen rasch ab. Es trat jedoch bald Gewöhnung an das Mittel ein, so dass zur Digitalis gegriffen werden musste; dabei stieg die Urinmenge von 360 auf 2300 Cc.; die Zahl der Herzschläge fiel von 90 auf 60 in der Minute; es trat rasch complete Heilung ein. Es scheint dies ein für das Coffein besonders günstiger Fall gewesen zu sein. In einem zweiten angeführten Fall von Pleuritis dextra mit Hypertrophie des linken Ventrikels war keine Wirkung zu constatiren. Besonders hervorgehoben werden von Koschlakopf das rasche Eintreten der Wirkung und die rasche Gewöhnung an das Mittel.

Im Jahre 1866 empfahl Jaccoud[1] das Coffein bei Herzkrankheiten und zwar in Dosen von 0,25 bis 1,0 g. pro die. Er führt einen Fall von Mitralinsufficienz an, bei dem schon nach 12 Stunden auf 4 Gaben von je 0,16 eine Abnahme der Unregelmässigkeit in der Herzthätigkeit und eine Zunahme der Herzleistung, verbunden mit einer Steigerung der Urinmenge von 200 auf 700 Cc., zu constatiren war. Er nimmt eine Wirkung im Sinne der Digitalis an und hebt als besonderen Vortheil des Coffeins hervor, dass die Wirkungen sofort nachlassen, wie mit dem Mittel ausgesetzt wird.

In einer hauptsächlich physiologischen Arbeit hat im Jahre 1868 Leven[2] die diuretische Wirkung des Coffeins betont und angegeben, dass man es bis zu mehreren Gramm täglich ohne Nachtheil beim Menschen

[1] Jaccoud. Leçons cliniques faites à l'hôpital de la Charité. 1866.

[2] Action physiologique et médicamenteuse de la caféine. Arch. de physiolog. 1868. Bd. I.

geben könne. Die therapeutische Wirksamkeit erblickt er in einer Erregung des Centralnervensystems und des Herzens, in einer Steigerung des arteriellen Druckes und einer Beschleunigung der Circulation.

Diese Mittheilungen scheinen wenig bekannt geworden zu sein; erst die Empfehlungen Gubler's[1] fanden allgemeinere Beachtung. In einer Sitzung der Société de Thérapeutique am 25. April 1878 hat derselbe auf die diuretische Wirkung von Coffein, «Menthéine» und «Guaranine» aufmerksam gemacht. Bei einem seiner Kranken stieg die Urinmenge sofort von 800 auf 2800 Cc. unter dem Einfluss von 0,5 des letzteren Mittels, dessen Wirkungen er mit denen des Coffeins identisch erklärt. Die Wirkung trat auffallend rasch ein und ging einher mit einer Abnahme in der Höhe der Pulswelle, woraus Gubler schliesst, dass die Wirkung derjenigen der Digitalis nicht an die Seite zu stellen sei. Während er diese zu den «diurétiques tenseurs» rechnet, welche die Circulation modificiren, indem sie die active Spannung vermehren, rechnet er das Coffein in die Classe mit ein, welche auf die Nervenapparate der Niere einwirken und dieselbe zur Thätigkeit anregen. Die Wirkung erscheint ihm analog derjenigen gewisser Substanzen, wie Jaborandi, auf die Speicheldrüse. Von Excitationserscheinungen, wie sie bei Kaffeegenuss vorkommen, und welche er auf die flüchtigen Substanzen, die Cafeone, zurückführt, hat er nichts gesehen. Er empfiehlt das Mittel in Gaben von 0,25—1,2 g. pro die in Mixtur als besonders geeignet für solche Fälle, bei denen andere Mittel nicht geholfen haben.

Durch die Mittheilungen Gubler's angeregt, hat in England zuerst Shapter[2] Versuche mit Coffein in

[1] Bulletin de thérap. 1878. Bd. 94. p. 425.

[2] Practitioner 1879. Jan. Shapter. The use of citrate of coffein as a diuretic in Cardiac Dropsy.

Fällen von Hydrops cardialen Ursprunges gemacht, allerdings unter Anwendung der geringen Dosen von Gr. iij—vj pro die. Er empfiehlt es, mit einer Erläuterung der Wirkung an drei Fällen, als werthvolles Diureticum und Herzstimulans bei cardialem Hydrops, da wo ein dilatirtes, schwach und unregelmässig schlagendes Herz, dessen Muskulatur in der fettigen Entartung begriffen ist, die Hauptindication bildet.

Auf die Erfolge von Shapter hin hat dann Leech[1] da Coffein in einer Reihe von Fällen angewendet. Er fand in ihm ebenfalls ein sehr wirksames Diureticum bei Hydrops im Gefolge von Herzerkrankungen, dessgleichen in Fällen von acutem und subacutem Morbus Brightii; unwirksam war es dagegen bei der chronischen Form desselben, gleichfalls unwirksam in Fällen von Ascites mit Lebercirrhose. In drei anderen Fällen von Ascites, die durch chronische Affectionen des Peritoneums verursacht waren, war ein evidenter Nutzen zu constatiren. Die rasche Gewöhnung und das Auftreten von Uebelkeit, Kopfschmerzen und zuweilen Diarrhoen, wie es bei einigen Fällen beobachtet werden konnte, werden von Leech als Nachtheile besonders betont. Er hält das Coffein nicht für ein reines Herzmittel, wenn es auch, wie Digitalis, das Herz stimulire und den Blutdruck erhöhe; sondern er nimmt auch eine directe Einwirkung auf die secretorische Thätigkeit der Niere an.

Noch entschiedener in letzterem Sinne äussert sich Brakenbridge[2], welcher die Wirksamkeit des Mittels fast ausschliesslich einer Einwirkung auf das Nierenepithel zuschreibt. Er stützt sich dabei zum Theil auf einen aus-

[1] Practitioner 1880 April, Juni, Juli. Leech. Citrate of coffein as a diuretic.

[2] Brakenbridge. On the action and use of Citrate of Coffein as a diuretic. Edinburgh med. Journal vol XXVII. Part. I. p. 4 u. 100.

führlich beschriebenen Fall von Mitral-Stenose mit Hydrops. Zwei Gaben von je Gr. iij Coffein. citric. am Tage der Aufnahme gegeben verursachten Uebelkeit und Erbrechen und steigerten die Urinmenge nicht. Ebensowenig 10, resp. 15 Minim Tinct. Digitalis, welche drei Tage lang verabreicht wurden. Es wurde dann Coffein citric. Gr. iij, 3mal täglich, zusammen mit XV Minim Digitalis gegeben, worauf die Urinmenge von 15 auf 62, 80, 75, 43, 106, resp. 139 Unzen stieg. Als die Digitalis weggelassen wurde, fiel die Menge sofort auf 65, um auf 120 zu steigen, sowie sie wieder gegeben wurde. Die sphygmographische Curve, welche an dem Tag aufgenommen wurde, an dem die Urinmenge 120 Unzen betrug, schloss die Möglichkeit aus, dass die Zunahme von einer Erhöhung des Blutdruckes herrühre. Brakenbridge erklärt sich den Fall folgendermassen. Das Coffein sei unwirksam gewesen, weil das Nierenepithel erschöpft gewesen sei, indem dasselbe, bei der Herabsetzung der Filtrationsthätigkeit der Glomeruli, in compensatorischer Weise eingetreten wäre. Die Digitalis habe desswegen keine Steigerung der Urinmenge hervorgerufen, weil sie zwar den Blutdruck erhöht habe, aber nur dadurch das Nierenepithel entlastet habe, indem sie die bisher von demselben geleistete Arbeit wieder auf den Filtrationsapparat, die Glomeruli, übertragen habe. Erst nachdem dieses geschehen sei, und sich das Nierenepithel erholt hätte, sei die Wirkung des Coffeins auf das Epithel zur Geltung gekommen. Ferner hat Brakenbridge in einem Falle von desquamativer Nephritis nach Scharlach, den er genauer beschreibt, wo also eine directe Erkrankung der Nierenepithelien bestand, keine diuretische Wirkung beobachten können, während Digitalis und diuretisch wirkende Salze wohl Eine solche herbeiführten. Die Zunahme der Urinmenge hat er unabhängig von einer Zunahme des Blutdruckes gefun-

den. Zugleich mit der Steigerung der Harnmenge hat er auch eine Zunahme der Harnstoff-Ausscheidung constatiren können. Alle diese Erfahrungen führen ihn zu dem Schlusse, dass das Coffein direct auf den secretorischen Apparat, auf das Nierenepithel, wirke. Die Indicationen für den Gebrauch des Mittels fasst Brakenbridge selbst in folgenden Sätzen zusammen: 1) In Fällen, wo das Nierenepithel erkrankt ist oder bereits ein Arbeitsmaximum leistet oder erschöpft ist, ist das Coffein nicht am Platze. 2) In Fällen, wo der Blutdruck annähernd normal ist, sollte es allein verabreicht werden und nicht in Verbindung mit einem Diureticum, welches zugleich auf den circulatorischen Apparat einwirkt („Vascular Diuretic"). 3) Bei Herzkrankheiten mit mangelhafter Compensation und daraus erfolgender Herabsetzung des Blutdruckes und Abnahme der Menge des durch die Nieren fliessenden Blutes, wobei eine Uebertragung der Arbeit von dem filtrirenden auf den secernirenden Theil der Niere stattfinde, sollte ein Mittel wie Digitalis („Vascular Diuretic") zwei bis drei Tage vor der Anwendung des Coffeins gebraucht werden, um in der Niere die Bedingungen wieder herzustellen, welche nöthig sind für das Eintreten der Wirkungen des Coffeins. 4) Das Coffein sollte nicht in grossen Dosen verabreicht werden, da es bald Gewöhnung und Erschöpfung des Nierenepithels hervorruft. Drei Gran 1—3 mal täglich je nach Bedarf hält Brakenbridge für völlig genügend.

Die Veröffentlichungen, welche in Deutschland zuerst nähere Beachtung fanden, stammen von Huchard[1] und Lépine[2], welche fast gleichzeitig ihre Erfahrungen bekannt machten. Huchard stellte in einer Mittheilung an die

[1] L'union médicale 1882. p. 421 u. 445. (September).
[2] Lyon médicale 1882. p. 361. (Juli 16.)

Société de Thérapeutique am 26. VII. 1882 die seinigen folgendermassen zusammen. In gewissen Fällen sei das Coffein wegen der Schnelligkeit seiner Wirkung der Digitalis vorzuziehen. Wenn auch die Diurese nach Gebrauch von Coffein schnell eintrete, so erreiche sie doch selten den Grad, wie nach Digitalis. Diesem letzteren Mittel sei das Coffein insofern vorzuziehen, als es rascher eliminirt werde und somit unschädlicher sei; man brauche nicht, wie bei der Digitalis, die Cumulationswirkungen und toxischen Effecte und auch nicht die Intoleranzerscheinungen von Seiten des Magens zu befürchten. Nur in Fällen, wo die Leber verändert sei, wie bei Cirrhose, rufe das Coffein Magenbeschwerden hervor. Die Fälle, in denen das Mittel sich wirksam erweise, präcisirt er dann an der Hand einer kurzen Besprechung der Therapie von Herzfehlern überhaupt. Dabei stellt er der Uebersicht halber vier Stadien, oder „Périodes" auf. In dem ersten Stadium („Période eusystolique"), wo nur eine organische Laesion, aber noch keine Erkrankung des Herzfleisches vorhanden sei, spiele die Diätetik die Hauptrolle. In dem zweiten Stadium („Période hypersystolique"), das sich durch Hypertrophie charakterisire, sei, wenn die Compensation in übertriebenem Masse eintrete, die Digitalis mehr indicirt, als das Coffein. In einem dritten Stadium („Période hyposystolique"), das sich charakterisire durch Störungen der Compensation, durch Schwäche der Systole der Ventrikel, durch Erscheinungen von Asthenie, oder Ataxie des Herzens und durch alle die Symptome der Asystolie der Autoren — in diesem Stadium sei die Digitalis noch wirksamer, wie das Coffein. Während des vierten Stadiums („Période asystolique" — État cardioplégique von Gubler), welches sich charakterisire durch fettige Degeneration des Myocards, durch ununterbrochene Schwäche des Herzens und der Gefässe — ein Zustand,

welcher oft zur Cachexie cardiaque führe — während dieses Stadiums sei die Digitalis oft ganz unwirksam, während das Coffein den grössten Nutzen bringen könne. Huchard hält das Coffein für ein Herzmittel, indem es die Eiweissmenge im Urin vermindere, während es dieses bei Nierenleiden nicht thue. Die diuretische Wirkung bleibt nach seinen Erfahrungen bei Leber- und Nierenerkrankungen aus. Er verabreicht das Mittel drei- bis viermal im Verlaufe des Tages, um den Kranken beständig unter dem Einfluss desselben zu erhalten. Auf sehr grosse Gaben — beginnend mit 0,25 bis 0,5 Gramm pro die und steigend bis zu 1,0, 2,0, ja sogar 3,0 — legt er ein besonderes Gewicht und führt häufige Misserfolge auf zu kleine Dosen zurück. Er schliesst seine Betrachtungen mit dem Satze: Die Digitalis bleibt und wird immer das grosse Heilmittel bei Herzaffectionen bleiben; in Fällen, wo sie unzureichend ist, soll man an das Coffein denken.

Lépine hatte schon ein Jahr zuvor das Coffein durch seinen Schüler Géraud[1] in einer Dissertation empfehlen lassen. Es finden sich in dieser Arbeit sieben Fälle von Herzkrankheiten angeführt, in denen gute Erfolge durch das Mittel erzielt wurden. Auffallenderweise wurde es in fast sämmtlichen Fällen auf die Dauer schlecht vertragen und musste ausgesetzt werden, weil es Nausea und Aufregung verursachte.

Lépine selbst hat dann fast zu der gleichen Zeit wie Huchard seine Erfahrungen vor einer medicinischen Gesellschaft in Lyon vorgebracht. Er hat bei Fällen von Asystolie den Puls häufig von 160 auf 100 in der Minute innerhalb 24 Stunden fallen sehen, bei weiterem Gebrauche sogar bis auf 80. Es ist ihm nie

[1] Géraud. Contribution à l'étude physiologique et thérapeutique de la Caféine. Thèse de Lyon 1881.

ein Fall vorgekommen, wo Digitalis wirksam gewesen sei und Coffein nicht, während er das Umgekehrte häufiger beobachtet habe. Vor der Digitalis habe das Coffein das voraus, dass es schneller wirke, und dass es im allgemeinen besser ertragen werde, indem es wegen der raschen Elimination keine cumulativen Erscheinungen hervorrufe. Lépine hat niemals einen Fall von wahrer Intoxication gesehen, doch gibt er die Möglichkeit zu in Fällen von Nierenerkrankungen, wo das Mittel nicht schnell genug ausgeschieden werden könne. Die einzigen Nachtheile, die das Coffein seiner Ansicht nach besitzt, sind einmal der hohe Preis, dann die Schlaflosigkeit und Nervosität, die es leicht hervorruft. Ein weiterer Nachtheil liegt seiner Meinung nach auch darin, dass es einer gewissen Erfahrung bedürfe, um die Grösse der jeweils nothwendigen Dose zu bestimmen. Die Nothwendigkeit, grosse Gaben zu verabreichen, hebt er, ebenso wie Huchard, sehr nachdrücklich hervor. Unter 0,6 gramm pro die gibt er äusserst selten; er steigt zuweilen bis auf 2,5 grm. Genauere Angaben über die Dosirung finden sich bei ihm nicht, bloss die allgemeine Regel, nicht mit zu grossen Gaben zu beginnen und auch nicht mit zu kleinen unwirksamen Dosen Zeit zu verlieren und Intoleranz vorzubereiten.

In einer erschöpfenden Monographie behandelt Leblond[1] die therapeutischen und physiologischen Wirkungen des Coffeins, namentlich die Wirkungen auf höhere Thiere und auf den Menschen. Auch an sich selbst hat er verschiedene Versuche gemacht. Er führt fünf selbst beobachtete Fälle (4 von Herzkrankheiten, 1 von acuter Nephritis) ausführlich an, bei denen das Mittel vorzügliche Dienste leistete. Seine Beobachtungen fasst er in

[1] Leblond. Étude physiologique et thérapeutique de la Caféine Paris bei Doin. 1883.

folgenden Worten zusammen. 1) Das Coffein wird im allgemeinen viel besser ertragen, als die Digitalis, und wenn man mit kleinen Dosen anfängt, braucht man die unangenehmen Wirkungen, welche die Digitalis hervorruft, nicht zu befürchten (er hat aber selbst einen Fall von Intoxication angeführt). 2) Die Herzthätigkeit wird regelmässiger und langsamer unter dem Gebrauche; die Leistungsfähigkeit des Herzens wird erhöht. 3) Das Coffein ruft eine mehr weniger reichliche Diurese hervor. 4) Es ist nicht nur ein Ersatzmittel für die Digitalis, sondern es muss gegeben werden in schweren Fällen, die bald tödtlich endigen können, denn seine Wirksamkeit äussert sich in solchen Fällen sicherer und schneller, als die der Digitalis. 5) Man soll das Mittel refracta dosi in Mixturform geben, oder subcutan und nie mit stärkeren Dosen als 20 Centigramm beginnen, um die Empfänglichkeit der Patienten zu prüfen. Dann soll man rasch mit der Gabe steigen, bis zu 0,5, 0,75 grm. Ueber 1,20 grm. zu geben, ist unnöthig. 6) Was die Indication betrifft, so soll man das Coffein in allen Fällen geben, wo der Zustand des Kranken die Digitalis contraindicirt, oder wo diese wegen nachtheiliger Nebenerscheinungen nicht ertragen wird. 7) Es scheint das Coffein die Temperatur bei fieberhaften Krankheiten herabzusetzen; ausserdem ist es in solchen Fällen ein nützliches Herztonicum. 8) In Fällen von Albuminurie, sei sie cardialen, sei sie anderen Ursprungs, kann es grossen Nutzen bringen.

Auch Peter[1] berichtet über gute Erfolge mit Coffein in Fällen, wo Digitalis nicht ertragen wurde. Er verordnet es in Pillenform, 0,05 drei bis zehn mal pro die; ein Gramm zu überschreiten, hält er nach seinen Erfahrungen für unnöthig. Für indicirt hält er es be-

[1] Peter. Bullet. général de Thérap. méd et chirurg. 1883. p. 116.

sonders in Fällen, wo eine Schwäche des Herzens besteht, die sich äussert in Abschwächung der Herztöne, Weichheit des Pulses und Verlangsamung desselben, während er die Digitalis für wirksamer befindet in Fällen von excessiver Pulsfrequenz und Unregelmässigkeit der Herzaction. In welchem Sinne die Wirkungsweise zu erklären sei, lässt Peter unentschieden, ob als reines Diureticum, ob durch Vermehrung der Harnstoffausscheidung, ob als Herzstimulans, oder ob durch Herabsetzung des Blutdruckes durch Vermehrung der Flüssigkeitsausscheidung.

In Deutschland stammt die erste Veröffentlichung von Riegel[1]. Derselbe erläutert an vier Fällen von Herzfehlern die Erfahrungen, die er über die Wirkungen des Coffeins gemacht hat, mit vergleichender Berücksichtigung der Digitalis. Die hauptsächlichsten Resultate seiner Untersuchungen lauten in seinen eigenen Worten: 1) Das Caffein ist als herzregulirendes und diuretisches Mittel im Sinne der Digitalis zu bezeichnen. 2) Das Caffein, in geeigneter Dosis und entsprechender Form angewendet, vermehrt die Herzkraft, verlangsamt die Herzaction und erhöht den arteriellen Blutdruck. Die genannten Wirkungen treten sehr rasch nach Anwendung des Mittels ein. 3) Das Caffein bewirkt rasch eine Vermehrung der Diurese. 4) Die Indicationen für die Anwendung des Caffeins fallen im allgemeinen mit den Indicationen für die Anwendung der Digitalis zusammen. 5) Das Caffein wird am zweckmässigsten in häufig wiederholten kleinen Dosen, nicht auf einmal verabfolgt. In der Mehrzahl der Fälle genügen pro die 1,0 — 1,5 der Caffeindoppelsalze. Es empfiehlt sich indess, vorerst mit kleinen Dosen zu

[1] Riegel. Berliner klinische Wochenschrift 1884. Nr. 19 (vorläufige Mittheilung). — Caffein bei Herzkrankheiten. Wiesbaden be Bergmann 1884.

beginnen. 6) In seiner Wirkung unterscheidet sich das Caffein vor allen dadurch von der Digitalis, dass es viel rascher als jene wirkt, und dass es ferner keine cumulirende Wirkung besitzt. 7) In vielen Fällen, in denen die Digitalis unwirksam ist, sind die Caffeinpräparate noch wirksam. Es ist darum auch in Fällen, in denen die Digitalis sich als unwirksam erwiesen hat, der Versuch mit Caffeinpräparaten noch indicirt. 8) Die gleichzeitige Darreichung von narcotischen Mitteln, insbesondere Morphium, neben Caffein ist nicht zu empfehlen. Das Caffein selbst ist, indem es die gestörte Compensation beseitigt, in solchen Fällen das geeignetste Narcoticum. 9) Das Caffein, vor Allem die leicht löslichen Doppelsalze, das Caffeinum natrobenzoicum, natrosalicylicum und natrocinnamylicum, welche letztere Präparate sich wegen ihrer leichten Löslichkeit auch zur subcutanen Injection eignen, werden im Allgemeinen gut, vielfach besser als die Digitalis, ertragen.

Fast zu gleicher Zeit veröffentlichte Becker[1] Beobachtungen über Coffein als Herztonicum und Diureticum aus der Klinik von Nothnagel. Er hat bei 34 Fällen, meist Herzfehlern, aber auch Fällen von Pleuritis exsudativa und anderen Erkrankungen recht gute Erfolge gesehen, die besten allerdings bei den Herzerkrankungen. Angewendet hat er meist das Coffeinum citricum und hydrobromicum, seltener das Coffein. pur., welches nicht so gut ertragen wurde, wie die beiden erstgenannten Präparate. Bei der Mehrzahl der Fälle wurde ein Kräftigerwerden der Herzcontractionen — höhere Pulswelle — und Zunahme der Spannung der peripheren Arterien — Einwirkung auf die Vasoconstrictoren — beobachtet. Auf die Pulsfrequenz hatte das Coffein «nicht den mächtigen

[1] Wiener med Blätter 1884. Mai 22.

Einfluss wie die Digitalis; die Frequenz sank nur, — selbst bei einer Anwendung des Mittels durch 8—14 Tage hindurch, — um 10 bis 20 Schläge in der Minute». Auf die Arythmie des Herzens konnte im Allgemeinen ein günstiger Einfluss constatirt werden. Die Vermehrung der Diurese schien im Allgemeinen parallel mit der Wirkung auf das Herz zu gehen. Bei Vergleichung mit Digitalis und Adonis vernalis fand Becker, dass diese Mittel in Fällen von gestörter Compensation vor den Coffeinpräparaten nichts voraus hätten. Er stimmt mit Lépine überein, dass in solchen Fällen von Vitium Cordis, wo Coffein ohne Erfolge geblieben war, auch von der Digitalis wenig oder nichts zu erwarten sei, umgekehrt aber, dass man durch Coffein manchmal dann noch gute Resultate erzielen könne, wenn vorher Digitalis mit negativem Erfolg verabreicht worden sei. Er glaubt daher das Mittel «der Digitalis ebenbürtig an die Seite stellen zu können, wenn es auch nicht ganz zuverlässig in allen Fällen von gesunkener Herzkraft die bedrohlichen Erscheinungen vorübergehend beseitige und wenn es auch als Diureticum keine besonderen schätzenswerthen Eigenschaften aufweise». Die diuretische Wirkung stellt er also ganz in den Hintergrund, und doch stieg die Urinmenge bei einem der von ihm angeführten Fälle innerhalb vier Tage von 1000 auf 4000 nach Verabreichung von täglichen Gaben von 1,0 Coffein. citric. Nur einmal hat Becker leichte Intoxicationserscheinungen auf 2,0 grm des Mittels beobachtet. Schlaflosigkeit wurde nur selten hervorgerufen.

Erfahrungen aus der Würzburger Klinik sind von Seiffert[1] mitgetheilt worden. Er betrachtet das Coffein, ebenso wie Riegel, als ein herzregulirendes und diure-

[1] Mittheilungen aus der Würzburger med. Klinik 1885. Bd. I.

tisches Mittel im Sinne der Digitalis, vor der es manche Vorzüge voraus habe, ihr aber in der einen oder anderen Richtung nachstehe. Die Vorzüge des Coffeins vor der Digitalis erblickt er darin, dass es in geeigneter Dosis gegeben in sehr rascher Weise die Herzkraft erhöhe, die Herzaction verlangsame und regulire, die Diurese steigere und ferner darin, dass es keine cumulirende Wirkung besitze. Der Hauptnachtheil gegenüber der Digitalis sei der, dass bei der raschen Ausscheidung durch den Urin die günstige Wirkung auf Herz- und Nierenthätigkeit nur von kurzer Dauer sei. Es werden sieben Fälle genau angeführt. Bei zweien davon, in welchen er Vergleiche mit Digitalis angestellt hat, fielen diese zu Gunsten der Digitalis aus; nur mit einer Ausnahme. Denn das Allgemeinbefinden, welches Seiffert stets sehr rasch unter dem Gebrauche von Coffein sich bessern sah, wurde von der Digitalis nicht so rasch beeinflusst. Unangenehme Nebenwirkungen wie Schwindel, Uebelkeit hat Seiffert auch gesehen; dieselben gingen jedoch sehr rasch vorüber.

Curschmann[1] hatte schon seit 1873, angeregt durch Beobachtungen an dem weiter unten mitgetheilten Fall von Kaffeeintoxication[2] das Coffein als Diureticum angewendet und hatte dabei gefunden, dass es «nicht bei allen Krankheitsformen in gleich starker Weise auf den Circulationsapparat wirke» und «dass es besonders wirksam sei bei Herzkrankheiten, namentlich decompensirten Klappenfehlern; aber auch hier sei die Wirkung eine ungleiche; namentlich liessen sich die für das Mittel ungünstigen und günstigen Fällen schwer im voraus bestimmen». Nach Riegel's Publication hat er dann seine

[1] Bericht über eine Sitzung des ärztlichen Vereins zu Hamburg in der Berl. klin. Wochenschrift. 1884. Nr. 4.

[2] Deutsche Klinik. 1873. Nr. 41.

Versuche wieder aufgenommen unter genauer Befolgung der dort gegebenen Vorschriften. Da wo eine entschiedene Coffeinwirkung eintrat, zeigte sich das folgende Verhalten. Die 24stündige Harnmenge stieg um ein Beträchtliches unter entsprechender Verminderung des spec. Gewichts. Diese Vermehrung trat durchschnittlich nicht schneller ein, als nach Darreichung entsprechender Dosen Digitalis. Bis zur höchsten Steigerung der Diurese bei Coffeingebrauch vergingen vielfach 3 bis 5 Tage. Auch bei fortgesetzter, unverminderter Darreichung des Mittels liess zuweilen schon nach 8 Tagen, öfters vom Ende der zweiten Woche an, die Wirkung nach. Die Erscheinungen am Circulationsapparat waren nicht in jeder Beziehung den durch Digitalis erzeugten gleich. Vor allem war die Pulsverlangsamung weit weniger ausgesprochen, ja in einer ganzen Anzahl von Fällen kaum oder überhaupt nicht nachweisbar, und dies, was besonders hervorgehoben werden müsse, auch da, wo eine beträchtliche Harnvermehrung prompt zu Stande gekommen war. Die Coffeinwirkung unterscheidet sich also nach Auffassung von Curschmann von derjenigen der Digitalis wesentlich darin, dass, während bei der letzteren Pulsverlangsamung und erhöhter renaler Druck meist parallel gehen, durch Coffein eine beträchtliche Vermehrung des Harnwassers ohne entsprechende Pulsverlangsamung zu Stande gebracht werden könne. Curschmann findet es daher unmotivirt, das Coffein als ein herzregulirendes Mittel im Sinne der Digitalis zu bezeichnen. Im Gegensatz zu der Auffassung anderer Autoren, wie Lépine und Becker, legt er besonderen Werth darauf, zu constatiren, dass nicht selten die Digitalis sich ihm da rasch wirksam erwies, wo das Coffein völlig versagt hatte. Dauernde oder erhebliche Nachtheile von der Anwendung des Mittels hat er nicht gesehen, bloss zuweilen Uebelkeit,

Kopfschmerz und Erbrechen, die zuweilen die weitere Verwendung des Mittels unmöglich machten. Er erklärt es selbst in grossen Dosen (bis zu 2,0 pro die) für ein unschädliches Arzneimittel.

Auf der hiesigen medicinischen Klinik sind seit 1883 therapeutische Versuche mit Coffein gemacht worden, in den grossen Dosen, wie sie Huchard und Lépine empfohlen hatten. Herr Prof. Dr. Kussmaul überliess es mir gütigst, über dieselben zu berichten und erlaube ich mir, an dieser Stelle ihm hierfür nochmals bestens zu danken. Die Resultate, die erzielt worden sind, mögen durch folgende Auswahl aus den betreffenden Krankengeschichten veranschaulicht werden.

Es möge noch im voraus hervorgehoben werden, dass die Urinmenge jeden Morgen gemessen wurde, dass sich die diesbezüglichen Zahlen also auf die in den vorausgegangenen 24 Stunden gelassene Menge beziehen; bei den Stühlen verhält es sich ebenso.

Fall I. — **Entzündliches Exsudat in Bauch- und Brusthöhlen im Verlaufe von Scorbut.**

Johann S., 45 J. alt, Messingdreher, aus phthisischer Familie, sonst stets gesund, war vom 13. April bis 8. Juni 1882 auf der hiesigen medicinischen Klinik wegen Purpura haemorrhagica behandelt worden. Am 14. Febr. 1883 stellteer sich wieder mit demselben Leiden ein.

Am ganzen Körper waren zahlreiche Petechien, und im Verlaufe der Behandlung kamen mehrere Nachschübe vor. Am Herzen waren keine Veränderungen zu constatiren, ebenso nicht an den Lungen. Der Puls war regelmässig, der Urin eiweissfrei.

Am 7. März war ein deutlicher Ascites nachzuweisen, ebenso ein pleuritisches Exsudat im linken Pleurasack; deutliches pleuritisches Reiben.

Der Umfang und die Spannung des Bauches nahmen rasch zu, so dass man am 27. März eine Punktion machen musste, wobei

circa 8 Liter einer röthlichen Flüssigkeit entleert wurden. Die Urinmenge, welche bis dahin im Mittel 600 Cc. von durchschnittlich 1018 spec. Gew. betragen hatte, stieg am Tag nach der Punktion auf 1400, spec. Gewicht 1008; am zweitfolgenden Tag sank sie jedoch auf 300 c c., spec. Gew. 1030 und blieb auf dieser Höhe stehen mit durchschnittlichem spec. Gew. von 1028 bis zum 7. April.

Da der Ascites wieder sehr rasch zugenommen hatte und die Entkräftung des Pat. eine zweite Punktion unrathsam erscheinen liess, wurde in den folgenden Tagen täglich 1,5 Coff. citric. in Pulvern von 0,25 g., über den Tag vertheilt, gegeben, mit folgendem Resultat.

Datum.	Puls. Morg.	Ab.	Stuhl.	Urinmenge.	Spec Gew.	Ordination.
6 IV.	84	92	3	300	1025	Coff. citr. 1,5
7	84	90	3	800		ditto
8	88	90	4	1100	1015	ditto
9	96	84	3	2300	1007	ditto
10	80	96	3	2000		ditto
11	84	84	2	3600	1008	ditto
12	80	88	4	2900		ditto
13	92	84	4	3500	1011	ditto
14	84	80	4	3700		ditto
15	88	84	3	4500	1009	ditto

Das Coffein wurde bis zum 23. April, ohne irgend welche Beschwerden zu verursachen, weitergegeben. Die tägliche Urinmenge schwankte zwischen 2800 u. 4300 mit mittlerem spec. Gew. von 1008. Nachdem mit dem Mittel ausgesetzt worden war, fiel die Urinmenge langsam ab und betrug in den nächsten 11 Tagen im Mittel 2400 von mittlerem spec. Gew. 1014. Die Exsudate nahmen rasch ab; am 14. Mai war nur noch eine unbedeutende Flüssigkeits-Ansammlung in der Pleurahöhle links zu constatiren; über dem Epigastrium war deutliches Reiben zu hören. Pat. konnte bald darauf entlassen werden.

Der therapeutische Nutzeffect war in diesem Falle ein ganz evidenter. Die grosse Gabe von 1,5 pro die wurde 17 Tage hindurch ohne irgend welche Nebenerscheinungen ertragen, auch ohne jede cumulirende Wir-

kung. Die Steigerung der Diurese, die sich in der Zunahme der Urinmenge und gleichzeitigen Abnahme des spec. Gew. documentirte, trat noch am selben Tag, an dem das Mittel gegeben wurde, ein. Die Diurese blieb die ganze Zeit hindurch eine recht bedeutende, um dann langsam abzufallen. Das Maximum der Wirkung wurde erst nach einigen Tagen beobachtet, wie dies auch Curschmann anführt. In wiefern jedoch dieses langsame Ansteigen und auch das langsame Abfallen der Urinmenge noch beeinflusst wurden durch Veränderungen in den Resorptions-Verhältnissen der Exsudate, lässt sich nicht ersehen. Eine Einwirkung auf die Pulsfrequenz liess sich nicht constatiren. Die Zahl der Stühle war während des Gebrauches vielleicht ein wenig vermehrt.

Fall II. — **Oedeme im Anschluss an eine Pericarditis.**

Konrad L., 55 J. alt, Taglöhner, aus gesunder Familie, früher nie krank, wurde am 27. Juni 1883 mit Bronchopneumonie des linken Unterlappens aufgenommen.

Am 5. Juli stellten sich alle Symptome einer Pericarditis ein. Es kam zu einem grossen Exsudate, welches sich nur sehr langsam zurückbildete.

Anfangs August traten Oedeme der Beine auf, die rasch zunahmen.

Im Laufe des September wurde eine Reihe von Tagen hindurch Convallaria gegeben ohne jeden diuretischen Effect. Die bisherige mittlere Urinmenge von 1400 Cc. und das spec. Gew. von 1017 blieben unverändert.

Am 6. Oktober wurde mit 0,3 citronensaurem Coffein angefangen. Die Urinmenge stieg in den nächsten 5 Tagen bis auf 3300, während das spec. Gew., welches am Tage vor der Darreichung noch 1022 betragen hatte, auf 1009 fiel. Die Coffeingabe wurde auf 0,5 pro die gesteigert und vom 11. bis zum 22. Okt. weitergegeben. Die durchschnittliche Urinmenge betrug täglich 2700, von 1011 spec. Gew. Da eine leichte Gewöhnung einzutreten schien, wurde etwas ausgesetzt und dann am 26. 0,5, vom 28. bis 1. Nov. täglich 1,0 gegeben. Der Effect geht

aus folgender Tabelle hervor und wird durch Curve I veranschaulicht.

Datum.	Puls. Morg.	Ab.	Stuhl.	Urinmenge.	Spec. Gew.	Ordination.
25 X.	108	108	1	1500		
26	104	120	1	800	1022	Coff. 0,5
27	116	116	2	1700		
28	112	96	1	1800		Coff. 1,0
29	100	120	1	5800	1005	ditto
30	112	124	0	4200		ditto
31	116	112	1	3600		ditto
1 XI.	120	120	1	3600		
2	116	112	1	2900	1011	

Die Urinmenge sank nur langsam, unter Zunahme des spec. Gewichtes.

Die Oedeme nahmen rasch ab, ebenso das pericarditische Exsudat.

Pat. konnte bald darauf dem Reconvalescenten-Hause überwiesen werden.

Nachdem sich Convallaria als unwirksam erwiesen hatte, konnte also noch durch Coffein eine reichliche Diurese von unverkennbarer therapeutischer Bedeutung erzielt werden. Die Diurese trat rascher ein, wie in dem vorhergehenden Fall. Diese rasche Wirkung war besonders deutlich, nachdem man am 24. Dez. zwei Tage ausgesetzt hatte und dann mit der grossen Dose vorging. Der Maximaleffect wurde dabei sofort mit der ersten Gabe erzielt; später trat etwas Gewöhnung ein. Auf die Pulsfrequenz wurde keine nachweisbare Wirkung ausgeübt. Cumulirende, oder sonstige unangenehme Nebenerscheinungen sind auch in diesem Falle nicht gesehen worden.

Fall III. — **Chronischer Morbus Brightii.**

Louis K., 68 J. alt, Taglöhner, aus gesunder Familie, früher nie krank, bemerkte im Dezember 1882 leichte Anschwellungen der Beine. Diese Oedeme nahmen allmählich zu und veranlassten

Pat. sich Anfangs August 1883 auf die medic. Klinik aufnehmen zu lassen.

Er bot bei der Aufnahme alle Symptome von chronischer Nephritis mit ausgebreiteten Oedemen. Der Puls war gespannt, regelmässig, 76. Das linke Herz war deutlich vergrössert, der II. Aorten-Ton verstärkt und klingend. An der Herzspitze und an der Basis des Herzens war ein lautes, schabendes, systolisches Geräusch zu hören.

In den ersten Tagen betrug die Menge des stark eiweisshaltigen Urines im Mittel 1700 vom spec. Gew. 1012.

Pat. erhielt nun nacheinander Inf. Juniperi, Inf. Stoechados, Natron aceticum, Blatta orientalis, ohne dass irgend welcher Einfluss auf Menge oder spec. Gew. des Urins zu constatiren gewesen wäre.

Am 30. August war man genöthigt, wegen des starken Oedemes das Scrotum zu sticheln.

Vom 2. September ab erhielt nun Pat. täglich 1,0 Coffein. citric. Der erste Effect war folgender:

	Puls.					
Datum.	Morg.	Ab.	Stuhl.	Urinmenge.	Spec. Gew.	Ordination.
31 VIII.	64	66	1	1700	1012	
1 IX.	68	70	1	1800		Coff. 1,0
2	70	72	1	3600	1009	ditto
3	72	74	1	3600		ditto
4	70	74	1	2000	1009	ditto

Das Mittel wurde nun 62 Tage lang ohne jede unangenehme Nebenwirkung weiter gegeben. Vom 3. Tage ab sank die Urinmenge etwas, betrug aber die ganze Zeit hindurch im Mittel 2400 pro die, von 1010 spec. Gew., während sie vor der Darreichung des Coffeins 1600 von spec. Gew. 1012 betragen hatte.

Einen Einfluss auf die Pulsfrequenz konnte man nicht constatiren; derselbe betrug nach wie vor etwa 72 im Mittel. Der Befund am Herzen blieb unverändert.

Die Oedeme nahmen rasch ab, Pat. konnte sogar das Bett verlassen.

Am 13. Dez. musste man wieder zu dem Coffein greifen. Es wurde in den folgenden Tagen je 1,0 Coff. citr. verabreicht, worauf die Urinmenge sofort stieg und in den folgenden 10 Tagen im Mittel 3300 betrug vom spec. Gewicht 1009.

Datum.	Puls. Morg.	Ab.	Stuhl.	Urinmenge.	Spec. Gew.	Ordination.
12 XII.	80	76	1	2200	1011	
13	80	80	1	2600	1010	Coff. 1,0
14	80	80	1	4300	1007	ditto
15	80	80	1	3500	1007	ditto

Nach Bedarf wurde nun das Coffein weiter gegeben, ohne jemals Beschwerden zu machen, immer mit demselben günstigen Effect. Eine deutliche Einwirkung auf die Eiweissmenge war beim Kochen des Urins nie beobachtet worden.

Um der Gewöhung vorzubeugen, wurde späterhin jeden zweiten Tag mit dem Mittel ausgesetzt. Die Wirkung erhellt aus nachfolgender Tabelle.

Datum.	Puls. Morg.	Ab.	Stuhl.	Urinmenge.	Spec. Gew.	Ordination.
22 IV.	80	84	1	1200	1016	
23	68	76	1	1800	1017	Coff. 1,0
24	82	78	1	4000	1010	
25	76	78	1	1600	1115	Coff. 1,0
26	76	86	1	2500	1011	
27	68	72	1	1600	1014	Coff. 1,0
28	64	74	1	1700	1014	
29	64	72	1	1950	1014	Coff. 1,0
30	72	74	1	3350	1012	

Entgegen den Angaben von Huchard, welcher eine Steigerung der Diurese bei chronischen Nierenleiden regelmässig ausbleiben sah, und in Uebereinstimmung mit Brakenbridge's Erfahrungen ist in diesem Falle von chronischem Morbus Brightii eine sehr eclatante diuretische Wirkung beobachtet worden. Allerdings muss gleich hinzugefügt werden, dass dieser Fall der einzige seiner Art blieb, und in mehreren anderen Fällen von chronischer Nephritis gar keine Effecte in der hiesigen Klinik gesehen worden sind. Die Erfolge in diesem Falle waren um so erfreulicher, als vorher eine ganze Reihe erprobter Diuretica ganz ohne Nutzen geblieben waren. Auffallend gut wurde das Coffein die lange Zeit hindurch

ertragen, selbst dann, als es 62 Tage hintereinander fort gegeben wurde; damit wäre die Vermuthung Lépine's, dass es bei chronischer Nephritis schlechter ertragen würde, als bei anderen Krankheiten, wenigstens als für alle Fälle zutreffend, widerlegt. Eine Gewöhnung ist offenbar leicht eingetreten, was schon daraus hervorgeht, dass, nachdem das Mittel 62 Tage gegeben worden war, und man es dann aussetzte, die Urinmenge gar nicht sank, ja sogar eher stieg. Sonst fiel ja die Menge sofort mit dem Weglassen des Mittels, wie besonders deutlich aus der letzten Tabelle hervorgeht. Mit der Gewöhnung hängt es auch innig zusammen, dass das Maximum des Effectes gleich bei der ersten Gabe stets erreicht wurde. Ein langsames Ansteigen der Urinmenge, so wie es Curschmann angibt, konnte in diesem Falle niemals beobachtet werden. Trotz der Gewöhnung erwies sich das Mittel immer wieder in derselben Weise wirksam, wenn nur ein Tag damit ausgesetzt worden war, der beste Beweis für die rasche Elimination. Ein Einfluss auf die Pulsfrequenz fand niemals statt, obgleich das Mittel oft lange Zeit hindurch fortgegeben wurde, und obgleich eine Veränderung am Herzen die ganze Zeit über bestand.

Fall IV. — **Emphysematöse Steinhauerlunge mit Compensationsstörungen am rechten Herzen. — Coffein-Intoxication.**

Jacob F., 33 Jahre alt, seit seinem 19. Lebensjahre Steinhauer, aus gesunder Familie, hatte in den letzten 6 Jahren an zunehmender Engigkeit und Husten gelitten, wesswegen er am 8. Dez. 1883 auf der medic. Klinik aufgenommen wurde.

Bei der Aufnahme fand man an beiden Lungen hochgradiges Emphysem. Hinten oben war das Athmen beiderseits rauh. Rechts vorn oben eine leichte Schalldämpfung; hier rauhes Athmen, verlängertes Exspirium und spärliches klingendes Rasseln. Das rechte Herz war stark dilatirt; die Herztöne waren rein. Puls 96 regelmässig. Im Urin Eiweiss. Leichte Oedeme der Hand- und Fussrücken. Bedeutende subjective Dyspnoe.

Die Oedeme nahmen sehr rasch zu; am 22. Dez. waren beide Beine sehr stark angeschwollen; Ascites und Anasarca der Bauchdecken stellten sich ein.

Bis zum 23. Dez. betrug die Urinmenge im Mittel 1000 Cc., vom spec. Gew. 1015.

Am 22. Dez. erhielt Pat. nun 0,5 Coffein und, da er dasselbe gut ertrug, den folgenden Tag 1,0. Durch ein Versehen nahm er am 23. Dez. den grössten Theil der Pulver erst gegen Abend. In der Nacht traten die heftigsten Intoxicationserscheinungen auf. Pat. konnte nicht zu Schlaf kommen, war sehr aufgeregt, hatte grosses Angstgefühl, glaubte sterben zu müssen. Die Extremitäten und das Gesicht waren geröthet, die Carotiden klopften sehr lebhaft. Plötzlich sprang Pat. aus dem Bette, kleidete sich rasch an, lief im Saal auf und ab, wollte entlassen sein, blieb aber Herr seiner Sinne. Beim Gehen schwankte er stark. Es gelang dem herbeigeholten Arzt nur mit grösster Mühe ihn ins Bett zurückzubringen und ihn zu veranlassen 2,0 g. Bromkali zu nehmen. Darauf verloren sich die Aufregung und das lebhafte Zittern, welches ebenfalls bestand, allmählich; doch trat die Nacht über kein Schlaf ein; der Tremor dauerte bis zum Morgen.

	Puls.					
Datum.	Morg.	Ab.	Stuhl.	Urin.	Spec. Gew.	Ordination.
21 XII.	104	100	1	1400	1018	
22	98	84	1	800	1015	Coffein 0,5
23	92	84	1	2200	1011	Coffein 1,0
24	92	88	1	5000	1009	
25	92	88	1	4700		
26	88	92	1	1400	1018	

Wie aus der Tabelle hervorgeht, war die Wirkung auf die Urinsecretion eine enorme, und währte noch den folgenden Tag fort, obgleich mit dem Mittel ausgesetzt wurde.

Die Oedeme nahmen sehr rasch ab, und die subjective Erleichterung war eine derartige, dass, als einige Tage darauf die Oedeme wieder zunahmen, Pat. stürmisch das Mittel wieder verlangte.

Seinem Wunsche wurde denn auch entsprochen, und, um ähnliche Intoxicationen zu verhüten, wurde nun mit der Verabreichung des Morgens schon um 4 Uhr begonnen, und wurden stündlich 2 Decigramm Coffein pur. gegeben. Um etwaigen cumu-

lativen Wirkungen vorzubeugen, wurde auch bei der weiteren Verabreichung ein über den andern Tag ausgesetzt.

Datum.	Puls. Morg.	Ab.	Stuhl.	Urin.	Spec. Gew.	Ordination.
30 XII.	84	86	1	1900	1018	Coffein 1,0
31	80	84	1	5100	1008	
1 I. 1884	76	80	1	2500	1017	Coffein 1,0
2	94	100	1	4500	1014	
3	102	94	1	1450	1017	Coffein 1,0
4	100	106	2	1800	1016	
5	108	98	1	1000	1020	
6	104	100	1	700	1024	

Da offenbar etwas Gewöhnung eintrat, wurde nun ausgesetzt und erst am 9ten wieder begonnen.

9 I. 1884	100	84	1	1400	1020	Coffein 1,0
10	94	104	1	5300	1009	
11	96	96	1	3100	1012	Coffein 1,0

Die Oedeme verschwanden schliesslich vollständig. Pat. fühlte sich viel leichter. Das rechte Herz wurde kleiner. Pat. wurde am 22. Febr. entlassen.

Dieser entschiedenste Erfolg, der mit dem Coffein auf der hiesigen medicinischen Klinik erreicht worden ist, war ganz offenbar durch Steigerung der Diurese herbeigeführt worden, worauf besonderes Gewicht gelegt werden soll. Warum die Wirkung in diesem Sinne so ausgesprochen war, das lässt sich wohl schwer entscheiden. Vielleicht durch Stimulation des sonst gesunden und kräftigen Herzens, welches allein nicht im Stande war, die durch den exacerbirten Bronchialcatarrh gesetzten Hindernisse im kleinen Kreislauf zu überwinden, also durch Besserung der allgemeinen Circulationsverhältnisse. Eine Einwirkung im Sinne der Digitalis, wie sie Riegel dem Coffein vindicirt, war völlig ausgeschlossen; dagegen spricht schon das Fehlen einer irgendwie beträchtlichen und andauernden Abnahme in der Pulsfrequenz, wie aus Curve II ersichtlich. Die Herabsetzung der Pulsfrequenz

in den letzten 8 Tagen des Dezember lässt sich ganz gut auf die allgemeine Besserung zurückführen. Dagegen, dass sie eine directe Folge der Coffeinwirkung auf das Herz war, spricht das Wiederansteigen der Frequenz, welche sich auf einer constanten Höhe erhielt, trotz Weitergabe des Mittels. Vielleicht war die Wirkung auch zurückzuführen auf eine directe Reizung des secretorischen Theiles der Niere, wie Brakenbridge und z. Th. auch Gubler annehmen.

Jedenfalls bestand eine sehr ausgesprochene Empfänglichkeit für die Einwirkung des Mittels. Die Wirkungen, die alle Autoren constant angeben, die rasche Gewöhnung und das rasche Eintreten, waren besonders markirt, wie ein Blick auf Curve II beweist. Trotz der raschen Gewöhnung gelang es doch, durch geeignete Verabreichungsweise — durch Aussetzen eines Tages — eine reichliche Diurese wenigstens für einige Zeit im Gang zu halten.

Die Intoxicationserscheinungen, die in einer lebhaften Erregung des Central-Nervensystems bestanden, waren auch desshalb besonders interessant, weil man wohl daraus, dass sie nicht mehr eintraten, nachdem das Coffein morgens früh verabreicht wurde, den Schluss ziehen dürfte, dass sie mit der späten Darreichung in einem gewissem Zusammenhang standen.

Nach dieser Erfahrung wurde es denn auch auf der hiesigen Klinik zur strengen Regel gemacht, mit der Verabreichung des Coffein, welches man auch schon früher wegen der Schlaflosigkeit, die es verursacht, im Laufe des Morgens stets gegeben hatte, in aller Frühe zu beginnen, auch schon desshalb, damit eine eventuell eintretende Intoxication sich noch im Laufe des Tages abspiele.

Fall V. — **Ascites bei chronischer Peritonitis. Leichte Intoxication.**

Josephine G., 15 J. alt, aus phthisischer Familie, wurde am 8. Jan. 1884 mit starkem Ascites aufgenommen, der unter rasch vorübergehender Gelbsucht ohne Schmerzen oder Herzklopfen Anfangs Dez. 1883 aufgetreten war.

Am Herzen konnten keine Veränderungen nachgewiesen werden. Der Puls war regelmässig; es bestand kein Fieber; der eiweissfreie Urin betrug in den 9 ersten Tagen im Durchschnitt 1300 Cc. von 1015 spec. Gew. Die Pulsfrequenz betrug im Mittel 89.

Am 17. wurden 0,5, am 19. 0,75 Coffeinum purum in Pulverform verabreicht, mit folgender Wirkung:

Datum.	Puls. Morg.	Ab.	Stuhl.	Urinmenge.	Spec. Gew.	Ordination.
17 I.	84	96	0	1400	1017	Coff. 0,5
18	80	72	1	2100	1011	» 0,5
19	96	84	1	1400	1014	» 0,75
20	80		1	1400	1012	
21	92	128	1	750	1014	

Da leichter Schwindel, Ohrensausen und Vermehrung der Pulsfrequenz eintraten, wurde ausgesetzt.

Am 24. u. 25. gab man wieder 1,0, am 26. 1,5; letztere Dose, in 6 Pulvern, verursachte Brennen im Magen, Erbrechen, Schwindel, Kopfschmerzen, Ohrensausen und leichte Dyspnoe.

Datum.	Puls. Morg.	Ab.	Stuhl.	Urinmenge.	Spec. Gew.	Ordination.
24 I.	96	100	0	1700	1011	Coff. 1,0
25	100	96	1	2800	1010	» 1,0
26	92	88	1	1500	1012	» 1,5
27	92	84	1	1200	1013	
28	104	90	0	1000	1010	

Da die diuretische Wirkung eine so geringe war und man weitere Intoxications-Erscheinungen fürchtete, unterbrach man die Darreichung und faradisirte täglich zweimal die Bauchmuskeln nach der Methode von Glax.

Der Ascites nahm ab. Eine Vergrösserung der Leber war nicht nachweisbar. Pat. ist seither völlig gesund geworden und arbeitet auf dem Felde.

Auch hier traten Intoleranz-Erscheinungen von seiten des Magens ein und erheischten eine Unterbrechung in der Darreichung des Mittels. Die diuretischen Wirkungen waren keine sehr ausgesprochene, aber doch deutlich. Eine deutliche Abnahme der Pulsfrequenz konnte auch hier nicht constatirt werden.

Fall VI. — **Ascites aus unbekannter Ursache.**

Amalie B., 19 J. alt, aus gesunder Familie, früher nie krank, bemerkte vor 4 Jahren, dass der Leib, ohne jegliche sonstige Beschwerden, auch ohne Icterus, anzuschwellen begann. Die Anschwellung nahm langsam zu; Pat. wurde am 22. Okt. 1885 in der hiesigen gynäkologischen Klinik punktirt und am 23. Okt. der medicinischen Klinik als Ascites überwiesen.

Es bestand bedeutender Ascites, welcher am 7. Nov. eine abermalige Punktion nöthig machte. Nach der Punktion konnte man an der Leber keine greifbaren Veränderungen bemerken; im Urin kein Eiweiss; keine Veränderungen am Herzen.

Die tägliche Urinmenge betrug bis zum 22. XI. täglich im Durchschnitt 300 Cc. von 1024 spec. Gew. Der Ascites nahm rasch wieder zu, es traten leichte Oedeme an den Beinen auf, so dass man am 23. XI. Coffein verabreichte.

Datum.	Stuhl.	Puls. Morg.	Ab.	Urinmenge.	Spec. Gew.	Ordination.
23 XI.	2	96	100	520	1017	Coff. 0,4
24	1	100	108	1800	1015	» 0,8
25	2	90	92	2100	1010	
26	1	100	96	1800	1010	» 0,8
27	2	96	104	2000	1010	
28	1	96	92	900	1015	» 1,0
29	2	98	96	1400	1012	

Das Mittel wurde jeden dritten Tag bis zum 12. XII. weitergegeben, immer mit deutlichem, wenn auch geringem diuretischen Erfolge. Die Oedeme nahmen auch ab. Die Spannung des Bauches blieb unverändert. Am 23. XII. klagte Pat. über Brechreiz und Schwindel. Abends kam es zum Erbrechen. Kopfschmerzen, Steigerung der Pulsfrequenz, Angstgefühl wurden nicht beobachtet.

Nachdem man 4 Tage ausgesetzt hatte, wurde wieder Coffein gegeben (1,0), worauf wieder Erbrechen und Schwindel auftraten,

so dass man mit der Darreichung aussetzte. Die Urinmenge sank nun bis auf 800 Cc. den Tag, und die Oedeme stellten sich wieder ein.

Es wurde nun täglich 5,0 Cremor tartari und zweimal 0,1 Pulv. fol. Digitalis verordnet, worauf die Diurese bald zunahm, so dass Pat. jetzt im Mittel 1800 Cc ausschied.

Auf ihren Wunsch wurde sie am 18. I. ungeheilt enlassen.

Pulscurven, die vor und nach der Darreichung von 1,0 Coffein am 24. XI. aufgenommen wurden, zeigten nicht die geringste Differenz.

Es war also auch in diesem Falle eine deutliche, wenn auch geringe diuretische Wirkung eingetreten, die einherging ohne merkliche Veränderung in der Beschaffenheit des Pulses und die einen gewissen therapeutischen Erfolg erzielte. Die Diurese war jedoch nicht annähernd so markirt, wie bei der späteren Darreichung von Cremor tartari mit Digitalis, welche auch besser vertragen wurden, wie das Coffein.

Fall VII. — **Insufficienz und Stenose der Mitralis. — Coffein-Intoxication.** (Autopsie.)

Katherina G., 36 Jahre alt, die mit 10 Jahren einen Gelenkrheumatismus durchgemacht hatte, kam am 28. II. 1884 in der hiesigen geburtshülflichen Klinik nieder, nachdem man wegen hochgradigen Herzfehlers künstliche Frühgeburt eingeleitet hatte. Wegen dieses Leidens wurde sie am 11. III. 1884 der medicinischen Klinik überwiesen.

Es bestanden bei der Aufnahme starke Oedeme der Beine und der Bauchhaut. Der Puls war klein, frequent und unregelmässig; man zählte 120. Im Urin war Eiweiss. Milz und Leberdämpfung stark vergrössert. Die Herzdämpfung nach rechts und nach links über die normalen Grenzen hinausreichend. Ueber allen Ostien war ein lautes systolisches und diastolisches Geräusch, am deutlichsten an der Spitze, zu erkennen. Deutliche Symptome von Lungeninfarkten waren ebenfalls zu constatiren.

Auf Digitalis nahm die Pulsfrequenz bis auf 72 ab; der Puls wurde regelmässiger. Die Urinsecretion nahm um ein geringes zu.

Der Pat., welche sich sehr matt fühlte, wurden vom 12. IV an zu wiederholten Malen kleinere Gaben von Coffein verabreicht

(0,5 pro die), ohne Pulsfrequenz oder Urinsecretion zu beeinflussen. Das Gefühl von Mattigkeit nahm jedoch ab.

Vom 15. IV. an nahm die Urinmenge ab und der Eiweissgehalt stieg. Digitalisinfus blieb wirkungslos.

Vom 28. bis 30. IV. wurde wieder Coffein gegeben, jedoch ohne Wirkung. Die Pulsfrequenz nahm nicht ab, es traten keine diuretischen Wirkungen ein.

Datum.	Puls. Morg.	Ab.	Stuhl.	Urin.	Spec. Gew.	Ordination.
28 IV.	92	92	0	800	1019	Coffein 0,5
29	84	88	0	700	1018	» 0,8
30	84	90	1	500	1019	» 1,25
1 V.	88	96	0	600	1020	

Convallaria und Inf. Stoechados blieben ebenfalls ohne Erfolg.

Am 5. Mai versuchte man es wieder mit 1,0 Coffein, am 6ten wurde in aller Frühe anfangend 1,25 im Ganzen gegeben, alle 2 Stunden ein Pulver von 0,25. Um 9 1/2 Uhr traten lebhafte Intoxications-Erscheinungen auf. Die Pulsfrequenz stieg auf 176; der Puls war nicht gespannt. Die beiden Art. temporales erschienen stark geschlängelt und pulsirten lebhaft. Pat. war in kaltem Schweisse gebadet. Die Zunge zitterte stark. Es bestand grosses Angstgefühl und Furcht vor dem Tode. Kopfschmerzen sind nicht angegeben worden. Im Laufe des Nachmittags stellten sich profuse dünne Stühle ein. Gegen Abend liessen die Angst und das Gefühl von Beklemmung nach. Am folgenden Tage war keine Vermehrung der aufgesammelten Harnmenge zu bemerken. Es blieb ein Gefühl von Schwäche zurück.

Dat.	Stunde.	Puls. Morg.	Ab.	Respiration.		Stuhl.	Urin.	Spec. Gew.	Ordin.
5 V.		108	104	30	32	0	400	1023	Coff. 1,0
6	7	122		30			600	1022	» 1,25
	9 1/2	176		46					
	10	144		44		Schweiss			
	10 1/2	140		42		Stuhl } reichlich			
	10 3/4	122		38		Stuhl }			
	11 1/4	132		34					
	12 3/4	130		32					
	4	132		34					
7		120	134	26	32	viele	100	1026	

Pat. starb am 15. V. 1884.

Anfangs hatte sich die Digitalis als noch sehr wirksam erwiesen und die Pulsfrequenz von 120 auf 72 herabgesetzt, während das später, allerdings in kleineren Gaben, verabreichte Coffein keine solche Wirkung ausübte. Nachdem die Digitalis nun keinen Einfluss mehr hatte, konnte man hoffen, einen jener Fälle, wie sie Lépine und Becker gesehen haben, vor sich zu haben, wo das Coffein sich noch bewähren würde. Statt dessen traten jene äusserst unangenehmen Wirkungen auf das Gehirn und auf das vasomotorische System, sowie auf die Darmthätigkeit ein. Auf die Diurese fand ein Einfluss nicht statt: denn wenn auch viel Flüssigkeit durch den Darm abgegangen sein mag: das specifische Gewicht des Urins ist nicht gesunken. Eine Einwirkung auf das Allgemeinbefinden, wie sie Seiffert betont, scheint stattgefunden zu haben.

Fall VIII. — **Chronische Nephritis mit secundärer Hypertrophie des Herzens und allgemeinem Hydrops, aus der Privatpraxis des Herrn Professor Kussmaul. Coffein-Intoxication.**

Herr S., ein Arzt von 60 Jahren, welcher an chronischer Nephritis verbunden mit Compensationsstörungen des Herzens und allgemeinem Hydrops litt, und bei dem Digitalis, Convallaria und andere Mittel nichts fruchteten, erhielt des Morgens, in vier Gaben von je 0,25, 1,0 g. Coffein. Kurz darauf traten sehr heftige Intoxications-Erscheinungen, bestehend in ungeheurer Vermehrung der Pulsfrequenz, in Gefühl von Engigkeit und Beklemmung, grosser Aufregung und lebhaften Angstempfindungen ein, Erscheinungen die für die Umgebung höchst peinlich waren. Sie liessen im Laufe des Tages nach. Eine Steigerung der Diurese konnte nicht constatirt werden. Dagegen trat Haematurie ein.

Es war dies also der dritte schwere Intoxicationsfall, der trotz aller Cautelen nach der Verabreichung des von Curschmann als unschädlich bezeichneten Mittels gesehen wurde. Die Symptome stimmten im ganzen

mit den bei den zwei anderen genauer beobachteten Fällen gefundenen überein. Neu war das bisher nicht beobachtete und sehr bedenkliche Symptom der Haematurie.

Fall IX. — **Insufficienz und Stenose der Mitralis mit stenocardischen Anfällen.** (Autopsie.)

Johanna F., 49 J. alt, in ihrer Jugend bleichsüchtig und viel von Herzklopfen belästigt, litt seit Ende 1883 an zunehmender Engigkeit und Angstgefühl, bezonders des Nachts, wesswegen sie am 7. V. 1884 auf der medicinischen Klinik Aufnahme fand.

Gleich am 9. V. bekam sie einen typischen stenocardischen Anfall. Am 10. erhielt sie 0,5, am 11. 1,0 Coffein. pur., wovon sie das vierte Pulver erbrechen musste. Das Erbrechen wiederholte sich häufiger während des Tages. Zugleich stellten sich Diarrhöen verbunden mit Stuhldrang ein. Die diuretische Wirkung war kaum angedeutet; ein Einfluss auf die Pulsfrequenz konnte nicht constatirt werden.

Datum.	Puls. Morg.	Ab.	Stuhl.	Urinmenge.	Spec. Gew.	Ordination.
9 V.	96	104	1	1300	1010	
10	96	104	0	1300	1013	0,5 Coff.
11	108	108	4	1200	1015	1,0 Coff.
12	90	100	7	600	1012	

Hervorzuheben wären in diesem Falle das Fehlen eines jeden Einflusses auf die Pulsfrequenz, das fast gänzliche Fehlen der diuretischen Wirkung, die Intoleranzerscheinungen von seiten des Magens und des Darmcanales, welche letztere lebhaft an die Erscheinungen erinnern, die bei der Intoxication in Fall VII sich geltend machten.

Fall X. — **Starke Hypertrophie des Herzens durch Altersveränderungen an Herz, Gefässen und Lungen.** (Autopsie.)

Maria M., 58 J. alt, bis zu ihrem 54ten Lebensjahre stets gesund, bekam damals einen Schlaganfall und litt von dieser Zeit an immerzu an Herzklopfen, zeitweise auch an Oedemen, Ascites und Engigkeit.

Bei der Aufnahme am 25. IV. 1882 fand man eine vergrösserte Herzfigur, ein lautes systolisches Blasen an der Herzspitze, jedoch keine Verstärkung des II. Pulmonaltones. Die Milzfigur war nicht vergrössert, wohl aber die Leberfigur. Der Puls war langsam und aussetzend; es bestanden leichte Oedeme der unteren Extremitäten.

Im Verlaufe ihres Aufenthaltes auf der Klinik traten nun bei der Pat. zeitweise Compensationsstörungen ein, die jedesmal durch Digitalis beseitigt werden konnten. Dabei nahm der Puls stets an Frequenz ab und wurde regelmässiger, und es trat eine mehr weniger reichliche Diurese ein.

Während einer solchen Compensationsstörung wurde am 31. I. u. 1. II. 1883, 0,5, am 2. II. 1,0 Coffein. citr. gegeben. Am Abend des 31. trat heftige Dyspnoe ein, so dass man Analeptica geben musste. Am 2. Februar, nachdem des Morgens 1,0 Coffein verabreicht worden war, trat wieder Dyspnoe auf. Die Pulsbeschaffenheit erschien unverändert. Gegen Abend trat Erbrechen ein. Eine Herabsetzung der Pulsfrequenz geht aus folgender Tabelle nicht hervor, eher eine leichte Vermehrung.

	Puls.		Resp.					
Datum.	Morg.	Ab.	Morg.	Ab	Stuhl.	Urinm.	Spec. Gew.	Ordination.
30 I.	84	72	32	36	1	400	1012	
31	80	96	28	36	2	300		0,5 Coff.
1 II.	84	100	24	32	3	400		0,5 Coff.
2	84	100	32	40	1	400	1009	1,0 Coff.
3	96	100	28	40	1	400		

Die Pulscurven, die am 31. vor und während der Einwirkung des Coffeins aufgenommen wurden, zeigten keine wesentlichen Differenzen.

Die einige Tage später gegebene Digitalis beseitigte bald wieder alle Beschwerden.

Pat. starb am 20. Dez. 1885.

In diesem Falle, wo die Digitalis sich stets wirksam erwies, hatte das Coffein auf die Herzthätigkeit gar keinen Einfluss. Auch hier wurden Intoleranz-Erscheinungen von seiten des Magens beobachtet.

Fall XI. — **Vitium Cordis.**

Therese K., 47 Jahre alt, war mit Ausnahme von Anschwellungen an Hand- und Ellenbogengelenken in ihrem 15. Lebensjahre bis vor 2 Jahren sets gesund. Von dieser Zeit an stellten sich häufiges Herzklopfen, Engigkeitsgefühl und Athemnoth ein, die sie veranlassten, am 20. VI. 1885 Hilfe auf der medic. Klinik zu suchen.

Es bestanden bei der Aufnahme starke Oedeme der Beine und bedeutender Ascites. Rechtes und linkes Herz waren vergrössert. An der Herzspitze hörte man ein lautes, feilendes systolisches Geräusch und ein leiseres diastolisches Blasen. Der Puls war frequent und unregelmässig. Der zweite Pulmonalton erschien etwas verstärkt. An den Aortenklappen bemerkte man dieselben Geräusche, wie an der Herzspitze.

Am 27. VI. musste eine Punktion des Leibes vorgenommen werden.

Unmittelbar darauf wurde am 28ten und 29ten 1,5 Coffeinnatrosalicyl. verabreicht, wie aus der Tabelle ersichtlich, ohne jeden Effect auf die Pulsfrequenz oder die Diurese, während die darauf verabreichte Digitalis auf beide in vorzüglicher Weise einwirkte.

Datum.	Puls. Morg.	Ab.	Stuhl.	Urin.	Spec. Gew.	Ordination.	
28 VI.	100	104	0	200	1024	Coff. natros.	1,5
29	108	104	0	800	1026	»	1,5
30	100	104	1	700	1026	Inf. Digital.	1,0
1 VII.	100	96	1	300	1023	»	1,0
2	80	88	0	300	1023	»	1,0
3	76	80	1	1000	1014	»	0,8
4	72	56	0	1350	1013		
5	56	60	1	1500	1016		

Sowie einige Erleichterung eingetreten war, kehrte Pat. nach Hause, um dann später zurückzukehren.

Digitalis-Infus wirkte stets günstig, sowohl auf Diurese, als auf Pulsfrequenz.

Während der Zeit vom 22. bis 29. Jan. 1886 erhielt Pat. wieder Coffein, dieses Mal mit mehr diuretischer Wirkung, aber ohne allen Einfluss auf die Pulsfrequenz, wie aus nachfolgender Tabelle ersichtlich ist.

Datum.	Puls. Morgens.	Stuhl.	Urin.	Spec. Gew.	Ordination.
22 I.	80	1	800	1022	Coff. 0,3
23	72	1	2000	1012	» 0,7
24	68	1	2200	1010	» 1,0
25	72	1	1700		
26	76	1	900	1019	» 0,5
27	72	1	1100	1016	» 0,5
28	76	1	1700	1012	» 0,8
29	80	1	1800	1011	» 1,0
30	76	1	1600		
31	72	1	800		
1 II.	78	1	600	1019	

Es war dies, wie der vorgehende, ein Fall, wo, entgegen den Erfahrungen von Lépine und Becker, das Coffein zunächst sich nutzlos erwies, während die Digitalis prächtig wirkte. Später wurde allerdings bei der Anwendung eine Einwirkung auf die Diurese erzielt, die aber derjenigen der Digitalis nicht an die Seite zu stellen war. Die Steigerung der Diurese ging, wie das Curschmann auch angibt, deutlich einher ohne Verlangsamung der Pulsfrequenz, also auch sicherlich nicht im Sinne der Digitalis.

* * *

Das Präparat, welches auf der hiesigen Klinik angewendet wurde, war bei den ersten Versuchen das citronensaure Salz, später, nachdem bekannt worden war, dass dieses nicht von constanter Zusammensetzung ist, das Coffeinum purum, in einzelnen Fällen auch das Coffeinum natrosalicylicum. Durch die Herstellung der in Wasser sehr leicht löslichen Doppelsalze durch Tanret[1], des Coffeinum natro-benzoicum, -cinnamylicum und -salicylicum, ist eine subcutane Anwendungsweise möglich geworden.

[1] Bullet. et mém. de la Soc. de thérap. 28 déc. 1881.

Die Formeln, die Tanret angibt, sind folgende: Natr. benzoic. 2,95; Coffein. puri 2,50; Aq. dest. q. s. ad 10,0. — Natr. salicyl. 3,10; Coffein. 4,0; Aq. dest. q. s. ad 10,0. — Natr. cinnamyl. 2,10; Coffein. 2,10; Aq. dest. 10,0. Auf eine Pravaz'sche Spritze gehen also bei ersterem Salz 0,25 Coffein. Eine ausgedehntere Verwerthung dieser jedenfalls exactesten Methode der Darreichung mittelst subcutaner Injection ist jedoch auf hiesiger Klinik nicht gemacht worden, theils weil sie erst später bekannt wurde, theils weil bei den wenigen Versuchen, die gemacht wurden, in der Regel an den Einstichstellen lebhafte, oft länger anhaltende Schmerzen eintraten, theils auch weil das Coffein vom Magen aus offenbar sehr rasch resorbirt wird, wie aus dem sehr raschen Eintreten des therapeutischen Erfolges, wenn z. B. das Mittel innerhalb einer Stunde Kopfweh beseitigt, hervorgeht. In Fällen, wo aus irgend einem Grund das Coffein, oder andere Mittel vom Magen aus nicht wirken konnten, bediente man sich der wenn auch schmerzhaften subcutanen Anwendungsweise.

Es wurde zu der Verabreichung per os stets die Pulverform gewählt. Die einzelnen Pulver betrugen entweder 0,20, Dig. oder 0,25 g. und wurden in Abständen von ein bis zwei Stunden gegeben.

Die Grösse der Gesammtgabe wechselte zwischen 0,5 und 1,5 Gramm. Letztere Menge wurde niemals überschritten. Im Durchschnitt wurde 1,0 als genügend betrachtet. Von kleineren Gaben, wie sie Brakenbridge empfiehlt, wurde immer bloss ein sehr geringer Effect gesehen.

Es wurde stets mit einer kleineren Gabe, meist von 0,5 begonnen, um die Empfänglichkeit der Patienten zu prüfen, worauf Lépine und Leblond, ebenso Riegel, mit Recht Gewicht legen. Wurde diese Dosis gut vertragen, so wurde gleich am folgenden Tag zu einer grossen Gabe übergegangen.

Huchard und ebenfalls Riegel heben ausdrücklich hervor, dass man das Tages-Quantum über den ganzen Tag vertheilen solle, was auch die meisten Autoren gethan zu haben scheinen. Auf der hiesigen Klinik konnte man sich von Anfang an damit nicht recht befreunden und zwar wegen der Schlaflosigkeit, welche das Coffein verursacht. Nach den Erfahrungen, die bei Fall IV gemacht worden waren, wurde von da an ohne Ausnahme die ganze Tagesgabe im Verlaufe des Morgens verabreicht und zwar in Abständen von ein bis zwei Stunden. Fängt man morgens früh genug an, so kann man bequem bis zum Mittag 1,50 gegeben haben. Man legte darauf besonderes Gewicht hauptsächlich desshalb, damit eventuell eintretende Intoxications-Escheinungen sich noch im Laufe des Tages abspielen sollten. Ferner dürfte, wenn auch bei Fall VII und VIII trotz der frühen Verabreichung Intoxications-Erscheinungen auftraten, dennoch der Umstand, dass bei Fall IV keine weiteren derartigen Zufälle eintraten, nachdem das Coffein morgens gegeben wurde, ein beherzigenswerther therapeutischer Wink sein.

In Anbetracht der raschen Gewöhnung und mit Berücksichtigung der Beobachtung bei Fall III u. IV, dass die Diurese sofort wieder nach Verabreichung des Mittels hochgradig gesteigert wurde, wenn man auch nur kurze Zeit ausgesetzt hatte, wurde in der Regel da, wo das Coffein längere Zeit hindurch fortgegeben werden sollte, jeden zweiten Tag ausgesetzt und zwar, wie es scheint, mit recht gutem Erfolg. Wenn auch auf diese Weise die Gesammtmenge des in den ersten Tagen erzielten Urins nicht viel grösser zu sein schien, als wenn man das Mittel jeden Tag gab, so schien doch die gesteigerte Diurese länger anzuhalten.

Vollständig bestätigt werden konnten die Angaben aller Autoren, dass die Einwirkung unmittelbar nach der

Darreichung eintrete und ebenso rasch nach dem Aussetzen wieder nachlasse. Es ist dies ein so constantes Verhältniss, dass man für die Praxis daraus den Satz aufstellen kann: wenn man von der ersten grossen Gabe keinen deutlichen Erfolg sieht, so kann man, wenigstens für die nächste Zeit, auch keinen mehr erwarten und sollte zu einem andern Mittel übergehen. Wenigstens gilt dieses sicher für die diuretische Wirkung.

Die Vortheile dieser raschen Elimination sind da sehr evident, wie Jaccoud richtig betont, wo es zu Intoleranz- oder Intoxications-Erscheinungen kommt. Es waren demgemäss auch die unangenehmen Zufälle, selbst die schweren Intoxicationen, bloss vorübergehender Natur. In Folge der raschen Ausscheidung ist aber auch die Steigerung der Diurese keine nachhaltige. In dieser Hinsicht ist, wie Seiffert hervorhebt, die Digitalis dem Coffein entschieden überlegen.

Die constanteste Wirkung, die durch das Coffein in den oben angeführten Fällen erzielt wurde, war eine Steigerung der Urinmenge, verbunden mit einer entsprechenden Herabsetzung des specifischen Gewichtes. In einzelnen der Fälle war diese diuretische Wirkung eine sehr bedeutende, in anderen eine geringere; in allen war sie wenigstens angedeutet.

Der diuretische Maximaleffect wurde in der Regel gleich nach der ersten grossen Gabe beobachtet; bei weiteren Gaben sank die Urinmenge immer etwas, bis dann eine kurze Zeit mit der Darreichung ausgesetzt worden war. Ein langsames Ansteigen der Urinmenge wurde, ausser in solchen Fällen, wo zugleich ein deutliches Nachlassen der Krankheit selbst evident war, nicht constatirt. In dieser Beziehung besteht keine Uebereinstimmung mit Curschmann's Angabe, der die diuretische Wirkung nicht schneller eintreten sah, wie bei der

Darreichung von Digitalis. Eine Ausnahme für diese Regel konnte vielleicht bei Fall I gefunden werden.

Die diuretische Wirkung war gerade in den Fällen am ausgesprochensten, bei denen keine Klappenfehler vorhanden waren. Sie ging stets einher ohne jede Herabsetzung der Pulsfrequenz, wie dieses Curschmann ebenfalls angibt. In dieser Beziehung besteht also eine wesentliche Abweichung von den Angaben Becker's, dass die diuretische Wirkung parallel ginge mit der Einwirkung auf die Herzaction.

Eine markirte Beeinflussung der Herzthätigkeit konnte, selbst bei den Fällen von Herzfehlern, nicht constatirt werden. Namentlich fehlte jede Herabsetzung der Pulsfrequenz, auch da, wo eine diuretische Wirkung eingetreten ist. Es steht dieses in directem Widerspruch mit den Angaben Lépine's und namentlich Riegel's. Becker konnte eine so deutliche Herabsetzung der Pulsfrequenz, wie bei Digitalis, nicht finden. Uebrigens geht aus den Riegel'schen Tabellen eine Herabsetzung der Pulsfrequenz, wie man sie bei Digitalis zu sehen gewöhnt ist, nicht in überzeugender Weise hervor.

Unangenehme Nebenwirkungen sind, wie aus den angeführten Fällen sich ergibt, recht häufig beobachtet worden.

Diarrhöen, wie sie Leech offenbar viel gesehen hat, wurden nur bei Fall IX gesehen, den Fall von Intoxication nicht mitgerechnet. Ein leichter Einfluss auf den Stuhl, der zuweilen geregelter wurde, konnte manchmal constatirt werden.

Leichte unangenehme Erscheinungen von Seiten des Magens und des Centralnervensystems sind wohl von allen Autoren gesehen worden und werden von den einzelnen mehr weniger hervorgehoben. Bald waren es Brechreiz und Erbrechen, bald Schlaflosigkeit, Nervosität,

Kopfschmerzen, Schwindel, Ohrensausen u. dgl. Diese Erscheinungen machten in vier der oben angeführten Fälle ein Aussetzen des Mittels nöthig, abgesehen von den Fällen von deutlicherer Intoxication. Es steht dies nicht im Einklang mit der Behauptung Leblond's, dass das Coffein meist besser vertragen würde, wie die Digitalis.

Es schien das Coffeinum citricum noch die wenigsten Beschwerden zu machen, wie dies auch Becker gefunden hat; vielleicht desshalb, weil unter Umständen weniger Coffein darin enthalten ist.

Schwere Intoxicationen, wie sie in den drei obigen Fällen beschrieben sind, hat man nach der Anwendung des Alkaloides beim Menschen bis jetzt selten gesehen.

C. G. Lehmann[1] hatte bei einigen seiner Schüler nach Gaben von 0,6 Coffein heftige Aufregung des Gefäss- und Nervensystems, Herzklopfen, unregelmässigen und aussetzenden Puls, Brustbeklemmung, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit und Delirien auftreten sehen.

Becker gibt an, nach einer Gabe von 2,0 leichte Intoxicationserscheinungen gesehen zu haben.

Unter den Fällen, die Leblond anführt, findet sich ein solcher, wobei auf 0,6 Coffein, welches des Nachmittags verabreicht wurde, der Patient in äusserste Aufregung gerieth, nicht ruhig im Bett liegen konnte, heftige Dyspnoe und einen kleinen und unregelmässigen Puls bekam.

Durch Kaffeegenuss hat Curschmann[2] im Jahre 1873 eine Intoxication eintreten sehen, welche im wesentlichen dieselben Symptome bot, wie oben bei Fall IV und Fall VII. Eine Frau hatte durch ein starkes Kaffeeinfus Abort einleiten wollen. Curschmann fand sie in sehr aufgeregtem Zustande, sie bewegte sich ängstlich hin und

[1] Physiologische Chemie Bd. I, p. 151. I. Auflage.

[2] Deutsche Klinik. 1873. p. 377.

her (wie bei Fall IV); es bestand enorme Athemnoth mit intensivem Erstickungsgefühl; der Puls war sehr beschleunigt (wie bei Fall VII constatirt wurde); es traten heftige Durchfälle mit Tenesmus ein.

Auch Dr. A. Fort[1] berichtet über einen Fall von Intoxication durch Kaffeeinfus. Er beschreibt ebenfalls Aufregung, Schlaflosigkeit, colossale Steigerung der Pulsfrequenz, Darmerscheinungen und Wadenkrämpfe.

Die Erscheinungen traten bei unseren drei Fällen sehr bald nach der Darreichung des Mittels ein. Es liegt hierin der Grund, warum mit dieser möglichst früh morgens begonnen wird, damit eventuell eintretende Intoxicationserscheinungen noch im Laufe des Tages eintreten können und nicht in der Nacht, was bei der dabei auftretenden heftigen Aufregung namentlich in der Privatpraxis recht unangenehme Folgen haben hönnte.

Recht bedenklicher Natur war das Symptom der Haematurie, welches bei Fall VIII auftrat.

Nach diesen Erfahrungen kann man das Coffein wohl ohne Anstand als ein nicht ungefährliches Mittel bezeichnen, um so mehr, als bis jetzt keine Anhaltspunkte da sind, um zu bestimmen, ob eine Intoxication in einem gegebenen Fall eintreten wird oder nicht.

Was schliesslich die Indication für die Anwendung des Mittels anbetrifft, so haben sich darin zwei Richtungen geltend gemacht: die eine betont mehr die diuretische Wirkung, die andere mehr die Wirkung auf das Herz selbst.

Jaccoud nimmt eine directe Einwirkung auf das Herz im Sinne der Digitalis an. Leven erblickt die therapeutische Bedeutung in einer Erregung des Herzens, in einer Steigerung des arteriellen Blutdruckes und Beschleunigung der Circulation. Gubler empfiehlt es als

[1] Bullet. général de thérapeut. 1883.

ein Diureticum, welches nicht, wie die Digitalis, auf den Circulationsapparat wirke, sondern direct auf die secretorische Thätigkeit der Niere. Für Shapter bildet die Hauptindication ein dilatirtes, schwach und unregelmässig schlagendes Herz, dessen Muskulatur als in der fettigen Entartung begriffen angesehen werden kann. Leech erachtet das Coffein nicht als ein reines Herzmittel, sondern auch als ein Diureticum durch directe Einwirkung auf die Niere. Nach ihm ist es wirksam bei acutem und subacutem Morbus Brightii, unwirksam dagegen bei der chronischen Form; unwirksam ferner bei Ascites mit Lebercirrhose, wirksam bei chronischen Peritonitiden. Brakenbridge hält es für ein Mittel, welches direct auf die Niere wirkt und erfolglos ist bei desquamativer Nephritis. Huchard betont die diuretische Wirkung, die bei Leber- und Nierenerkrankungen ausbleiben soll. Für indicirt hält er es bei gewissen genau präcisirten Fällen von Herzfehlern (état cardioplégique). Lépine wirft in seiner enthusiastischen Empfehlung die Indication mit der für Digitalis ganz zusammen. Riegel bezeichnet das Coffein als ein herzregulirendes und diuretisches Mittel im Sinne der Digitalis, mit deren Indicationen diejenigen des Coffeins nach ihm zusammenfallen. Ebenso Seiffert. Becker nennt es ein Diureticum und Herztonicum. Peter hält es für indicirt bei Schwäche des Herzens. Curschmann sieht darin ein wirksames Diureticum, dessen Wirkungsweise sehr verschieden ist von derjenigen der Digitalis. Leblond ist der Ansicht, dass man es geben solle, da wo Digitalis contraindicirt sei oder unwirksam bleibe, dass man es geben müsse bei Fällen, die drohten rasch tödtlich zu endigen und bei denen Eile Noth thue.

Diese letzte Indication, die auch Lépine betont hat, dürfte nach den oben angeführten Erfahrungen doch

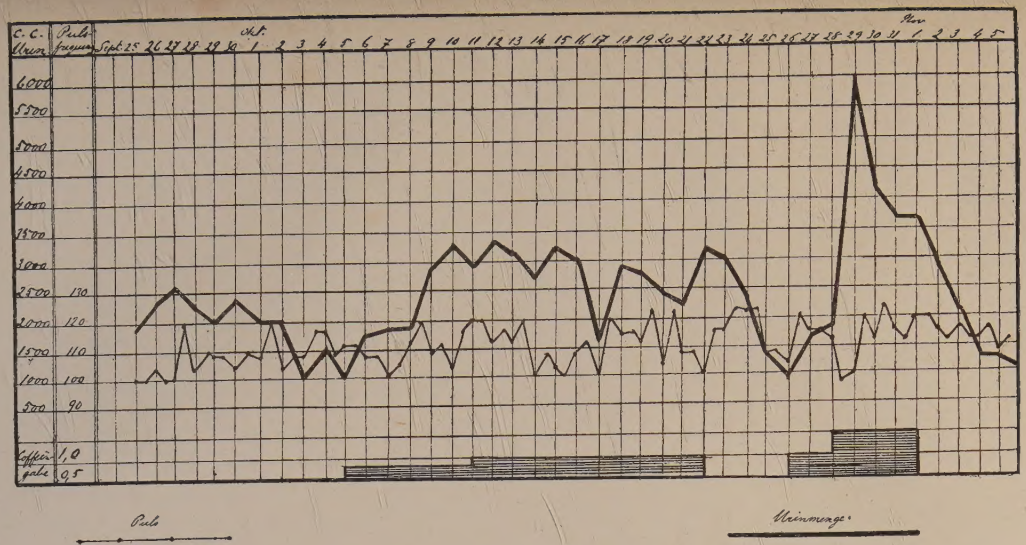
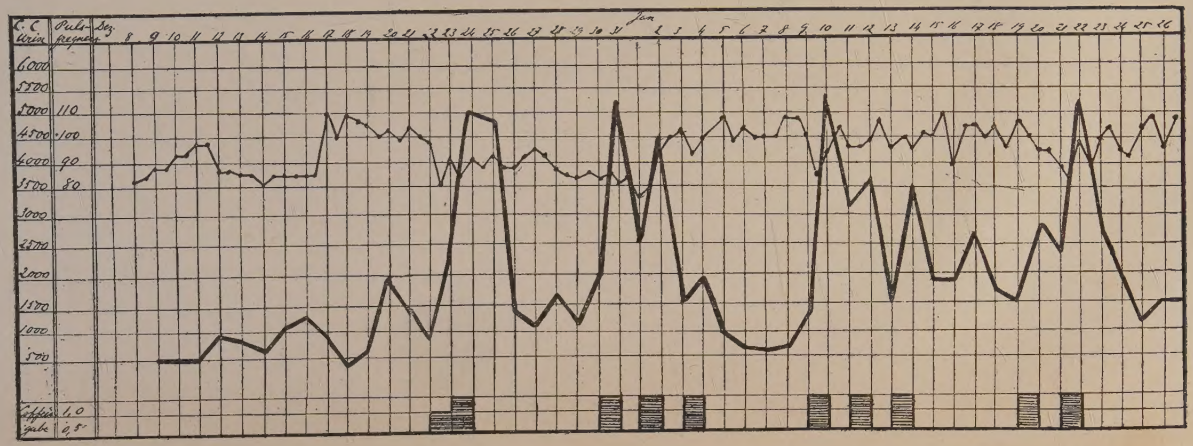
etwas vorsichtig aufzunehmen sein. Derartige Fälle erholen sich oft in der ersten Zeit etwas bei Bettruhe, richtiger Lagerung und geeigneter diätetischen Behandlung, und man wird sicher gut thun, sich zweimal zu überlegen, ob man durch Verabreichung des unsicherer wirkenden Coffeins in solchen Fällen die kostbare Zeit verlieren darf, welche die alterprobte Digitalis nöthig hat, ehe ihre Wirkungen eintreten.

Die hauptsächlichsten therapeutischen Erfolge, die auf der hiesigen Klinik mit dem Coffein erzielt wurden, sind erzielt worden durch Steigerung der Diurese, und bei diesen Fällen handelte es sich, was ausdrücklich hervorgehoben werden möge, nicht um primäre Klappenfehler, höchstens um secundäre Veränderungen am Herzen durch anderweitige Ursachen bedingt. Eine nähere Präcisirung derjenigen Fälle, die sich besonders für die Darreichung von Coffein eignen, konnte auf der hiesigen Klinik nicht gegeben werden.

Da nach unseren Erfahrungen das Mittel ein nicht ganz unbedenkliches ist, so sollte man nicht zu demselben greifen, wenn man mit leichteren, unschädlicheren Diureticis zum Ziele kommt.

Man wird zur Zeit wohl am besten thun, das Coffein als Diureticum da anzuwenden, wo die Digitalis ihren Dienst versagt oder wo bei hochgradiger Schwäche des Herzfleisches dieselbe contraindicirt erscheint, und wo nicht ausgesprochene Fluxionen zum Gehirn seinen Gebrauch verbieten.

Curve I (zu Fall II).



Curve II (zu Fall IV).